



特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2003年01月14日（14. 01. 2003）火曜日 09時56分51秒

A21679M

| | | |
|-----------|---|--|
| 0 | 受理官庁記入欄 | |
| 0-1 | 国際出願番号 | |
| 0-2 | 国際出願日 | |
| 0-3 | (受付印) | |
| 0-4 | 様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際 出願願書は、 0-4-1 右記によって作成された。 | PCT-EASY Version 2.92 (updated 01. 10. 2002) |
| 0-5 | 申立て 出願人は、この国際出願が特許 協力条約に従って処理されるこ とを請求する。 | |
| 0-6 | 出願人によって指定された受理 官庁 | 日本国特許庁 (RO/JP) |
| 0-7 | 出願人又は代理人の書類記号 | A21679M |
| I | 発明の名称 | 2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)- デカン酸含有医薬組成物 |
| II | 出願人 | |
| II-1 | この欄に記載した者は | 出願人である (applicant only) |
| II-2 | 右の指定国についての出願人で ある。 | 米国を除くすべての指定国 (all designated States except US) |
| II-4ja | 名称 | 興和株式会社 |
| II-4en | Name | KOWA COMPANY, LTD. |
| II-5ja | あて名: | 460-8625 日本国 愛知県 名古屋市中区 錦3丁目6番29号 |
| II-5en | Address: | 6-29, Nishiki 3-chome Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japan |
| II-6 | 国籍 (国名) | 日本国 JP |
| II-7 | 住所 (国名) | 日本国 JP |
| III-1 | その他の出願人又は発明者 | |
| III-1-1 | この欄に記載した者は | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-1-2 | 右の指定国についての出願人で ある。 | 米国のみ (US only) |
| III-1-4ja | 氏名 (姓名) | 小林 伸一郎 |
| III-1-4en | Name (LAST, First) | KOBAYASHI, Shin-ichiro |
| III-1-5ja | あて名: | 417-0845 日本国 静岡県 富士市 大野新田332-1 青雲寮331号 |
| III-1-5en | Address: | Kowa seiunryo 331, 332-1, Onoshinden Fuji-shi, Shizuoka 417-0845 Japan |
| III-1-6 | 国籍 (国名) | 日本国 JP |
| III-1-7 | 住所 (国名) | 日本国 JP |

特許協力条約に基づく国際出願願書

A21679M

原本(出願用) - 印刷日時 2003年01月14日 (14. 01. 2003) 火曜日 09時56分51秒

| | | |
|---------------|--------------------|--|
| III-2 | その他の出願人又は発明者 | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-2-1 | この欄に記載した者は | 米国のみ (US only) |
| III-2-2 | 右の指定国についての出願人である。 | |
| III-2-4j a | 氏名(姓名) | 高野 仁一郎 |
| III-2-4e n | Name (LAST, First) | TAKANO, Niichiro |
| III-2-5j a | あて名: | 416-0921 日本国 静岡県 富士市 水戸島 1-5-1-302 |
| III-2-5e n | Address: | 1-5-1-302, Mitojima Fuji-shi, Shizuoka 416-0921 Japan |
| III-2-6 | 国籍(国名) | 日本国 JP |
| III-2-7 | 住所(国名) | 日本国 JP |
| III-3 | その他の出願人又は発明者 | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-3-1 | この欄に記載した者は | 米国のみ (US only) |
| III-3-2 | 右の指定国についての出願人である。 | |
| III-3-4j a | 氏名(姓名) | 川島 弘行 |
| III-3-4e n | Name (LAST, First) | KAWASHIMA, Hiroyuki |
| III-3-5j a | あて名: | 417-0014 日本国 静岡県 富士市 鈴川西町 1-17-9 |
| III-3-5e n | Address: | 1-17-9, Suzukawanishicho Fuji-shi, Shizuoka 417-0014 Japan |
| III-3-6 | 国籍(国名) | 日本国 JP |
| III-3-7 | 住所(国名) | 日本国 JP |
| III-4 | その他の出願人又は発明者 | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) |
| III-4-1 | この欄に記載した者は | 米国のみ (US only) |
| III-4-2 | 右の指定国についての出願人である。 | |
| III-4-4j a | 氏名(姓名) | 篠田 泰雄 |
| III-4-4e n | Name (LAST, First) | SHINODA, Yasuo |
| III-4-5j a | あて名: | 420-0867 日本国 静岡県 静岡市 馬場町 74 |
| III-4-5e n | Address: | 74, Babancho Shizuoka-shi, Shizuoka 420-0867 Japan |
| III-4-6 | 国籍(国名) | 日本国 JP |
| III-4-7 | 住所(国名) | 日本国 JP |

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2003年01月14日（14.01.2003）火曜日 09時56分51秒

A21679M

| | | |
|---|---|---|
| III-5 III-5-1 III-5-2 III-5-4j a III-5-4e n III-5-5j a III-5-5e n III-5-6 III-5-7 | その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名（姓名） Name (LAST, First) あて名： Address： 国籍（国名） 住所（国名） | 出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 稲木 敏男 INAGI, Toshio 411-0038 日本国 静岡県 三島市 西若町 6-10-203 6-10-203, Nishiwaka-cho Mishima-shi, Shizuoka 411-0038 Japan 日本国 JP 日本国 JP |
| IV-1 IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja IV-1-2en IV-1-3 IV-1-4 | 代理人又は共通の代表者、通知 のあて名 下記の者は国際機関において右 記のごとく出願人のために行動 する。 名称 Name あて名： Address： 電話番号 ファクシミリ番号 | 代理人 (agent) 特許業務法人特許事務所サイクス SIKs & Co. 104-0031 日本国 東京都 中央区 京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg., 8-7, Kyobashi 1-chome Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan 03-3538-5680 03-3538-5686 |
| V V-1 | 国の指定 広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。) | AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW 及びハアレプロトコルと特許協力条約の締約国である 他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である 他の国 EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である 他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国 である他の国 |
| V-2 | 国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。) | AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW |

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2003年01月14日（14. 01. 2003）火曜日 09時56分51秒


A21679M

| | | |
|--------|---|----------------------------|
| V-5 | 指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。 | |
| V-6 | 指定の確認から除かれる国 | なし (NONE) |
| VI-1 | 先の国内出願に基づく優先権主張 | |
| VI-1-1 | 出願日 | 2002年01月16日 (16. 01. 2002) |
| VI-1-2 | 出願番号 | 特願2002-007022 |
| VI-1-3 | 国名 | 日本国 JP |
| VI-2 | 優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。 | VI-1 |
| VII-1 | 特定された国際調査機関 (ISA) | 日本国特許庁 (ISA/JP) |
| VIII | 申立て | 申立て数 |
| VIII-1 | 発明者の特定に関する申立て | - |
| VIII-2 | 出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て | - |
| VIII-3 | 先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て | - |
| VIII-4 | 発明者である旨の申立て（米国を指定国とする場合） | - |
| VIII-5 | 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て | - |
| IX | 照合欄 | 用紙の枚数 |
| IX-1 | 願書（申立てを含む） | 5 |
| IX-2 | 明細書 | 9 |
| IX-3 | 請求の範囲 | 1 |
| IX-4 | 要約 | 1 |
| IX-5 | 図面 | 0 |
| IX-7 | 合計 | 16 |
| | 添付書類 | 添付 |
| IX-8 | 手数料計算用紙 | ✓ |
| IX-9 | 個別の委任状の原本 | ✓ |
| IX-17 | PCT-EASYディスク | - |
| IX-18 | その他 | 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 |
| IX-18 | その他 | 国際事務局の口座への振込を証明する書面 |

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2003年01月14日（14.01.2003）火曜日 09時56分51秒

A21679M

| | | |
|-------|-------------------|---|
| IX-19 | 要約書とともに提示する図の番号 | |
| IX-20 | 国際出願の使用言語名: | 日本語 |
| X-1 | 出願人、代理人又は代表者の記名押印 |  |
| X-1-1 | 名称 | 特許業務法人特許事務所サイクス |

受理官庁記入欄

| | | |
|--------|--|--------|
| 10-1 | 国際出願として提出された書類の実際の受理の日 | |
| 10-2 | 図面: | |
| 10-2-1 | 受理された | |
| 10-2-2 | 不足図面がある | |
| 10-3 | 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日） | |
| 10-4 | 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日 | |
| 10-5 | 出願人により特定された国際調査機関 | ISA/JP |
| 10-6 | 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない | |

国際事務局記入欄

| | | |
|------|-----------|--|
| 11-1 | 記録原本の受理の日 | |
|------|-----------|--|

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

A21679M

原本(出願用) - 印刷日時 2003年01月14日 (14.01.2003) 火曜日 09時56分51秒

[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

| | | | | |
|--------|---|---|----------|--|
| 0 | 受理官庁記入欄 | | | |
| 0-1 | 国際出願番号 | | | |
| 0-2 | 受理官庁の日付印 | | | |
| 0-4 | 様式-PCT/RO/101 (付属書) このPCT手数料計算用紙は、 右記によって作成された。 | PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002) | | |
| 0-9 | 出願人又は代理人の書類記号 | A21679M | | |
| 2 | 出願人 | 興和株式会社 | | |
| 12 | 所定の手数料の計算 | 金額/係数 | 小計 (JPY) | |
| 12-1 | 送付手数料 T | ⇒ | 18,000 | |
| 12-2-1 | 調査手数料 S | ⇒ | 72,000 | |
| 12-2-2 | 国際調査機関 | JP | | |
| 12-3 | 国際手数料 | | | |
| | 基本手数料 (最初の30枚まで) b1 | 54,000 | | |
| 12-4 | 30枚を越える用紙の枚数 | 0 | | |
| 12-5 | 用紙1枚の手数料 (X) | 1,200 | | |
| 12-6 | 合計の手数料 b2 | 0 | | |
| 12-7 | b1 + b2 = B | 54,000 | | |
| 12-8 | 指定手数料 | | | |
| | 国際出願に含まれる指定国 数 | 94 | | |
| 12-9 | Number of designation fees payable (maximum 5) | 5 | | |
| 12-10 | 1指定当たりの手数料 (X) | 11,600 | | |
| 12-11 | 合計の指定手数料 D | 58,000 | | |
| 12-12 | PCT-EASYによる料金の減 額 R | -16,600 | | |
| 12-13 | 国際手数料の合計 (B+D-R) I | ⇒ | 95,400 | |
| 12-14 | 優先権証明書請求手数料 | | | |
| | 優先権証明書を請求した数 | 1 | | |
| 12-15 | 1 優先権証明書当たり (X) の手数料 | 1,400 | | |
| 12-16 | 優先権証明書請求手数料の 合計 P | ⇒ | 1,400 | |
| 12-17 | 納付するべき手数料の合計 (T+S+I+P) | ⇒ | 186,800 | |
| 12-19 | 支払方法 | 送付手数料: 特許印紙 調査手数料: 特許印紙 国際手数料: 銀行口座への振込み 優先権証明書請求手数料: 特許印紙 | | |

EASYによるチェック結果と出願人による言及

| | | |
|--------|--------------------|---------------------------|
| 13-1-1 | 出願人による言及 氏名(名称) | 110000109 特許業務法人特許事務所サイクス |
|--------|--------------------|---------------------------|

| | | |
|---------|--------------------------------|--|
| 13-2-2 | EASYによるチェック結果 指定国 | Green? より多くの指定が可能です。(以下の国が指定からはずされています: KP) 確認してください。 |
| 13-2-3 | EASYによるチェック結果 氏名(名称) | Green? 出願人 1: 電話番号が記入されていません。 |
| | | Green? 出願人 1: ファクシミリ番号が記入されていません。 |
| | | Green? 代理人 1: 英文表記での名称はできるだけ大文字で記入してください。 |
| 13-2-7 | EASYによるチェック結果 内訳 | Green? 国際出願に図面が含まれていませんが、よろしいですか? |
| 13-2-10 | EASYによるチェック結果 注釈 | Green? 願書に署名する者の氏名及び署名を行う者の権限のいずれか一方又は両方が記載されていません。受理官庁によっては、提出者の記名押印とともに、これらの情報の記載を要求している場合がありますのでご注意ください。 |
| | | Green? 願書に表示しなければならない通常の項目はすべて他のPCT-EASYの機能で入力することができます。言及を用いた表示の有効性について確認してください。 |
| 13-2-11 | EASYによるチェック結果 受理官庁/国際事務局記入欄 | Green? この願書を作成したPCT-EASYは英語版ないし西欧言語版以外のWindows上で動作しています。ASCII文字以外の文字について、願書と電子データを注意して比較してください。 |

明 細 書

2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸含有医薬組成物

技術分野

本発明は、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸を含有する安定性に優れた医薬組成物に関する。

背景技術

2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸は、低血糖症の危険性を伴わずに高い血糖レベルを正常化させるとともに、トリグリセライド、コレステロール、及びフィブリノーゲンを低下させるなどの価値ある薬理学的性質を有し、真正糖尿病の治療薬として有望である（特表平10-510515号公報）。しかしながら、該化合物は経時的に分解し含量低下を引き起こすため、製剤中での安定性の改善が求められていた。

水分や酸素による不安定化の防止策として、一般的にはワックスコーティングを薬物に施したり、水分を保持する性質をもつトウモロコシデンプンを配合する方法や、窒素置換して保存する方法等が挙げられる。しかしながら、該化合物にワックスコーティングを施すと薬物の溶出遅延が生じるという問題があり、また水分を十分に保持できる量のトウモロコシデンプンを配合しても十分な効果が得られず、打錠時の成形性も悪化するなどの問題がある。また、窒素置換による保存方法でも安定化効果に乏しく、製造工程が煩雑になるので好ましくない。従って、該化合物の安定性を改善するための手段の開発が求められている。

発明の開示

本発明の課題は、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸を含有する安定性に優れた医薬組成物を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸とクロスカルメロースナトリウムとを混合物状態で維持すると、該混合物中における2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸の安定性が向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を含む医薬組成物を提供するものである。

本発明の好ましい態様によれば、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムの配合比が10:1~1:20である上記の医薬組成物が提供される。

別の観点からは、本発明により、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化剤であって、クロスカルメロースナトリウムを含む安定化剤が提供される。

さらに別の観点からは、本発明により、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化方法であって、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を調製する工程を含む安定化方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本発明の医薬組成物は、有効成分として2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質を含有する。塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモ

ニウム塩及びアルキルアンモニウム塩等があり、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩又はテトラメチルアンモニウム塩等が挙げられる。エステルとしては、例えばC 1～C 6の脂肪族アルコールとのエステルがあり、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル及びイソプロピルエステル等が挙げられる。上記物質の中でも、特に2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸のナトリウム塩が好ましい。

2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸は、例えば特表平10-510515号公報に記載された方法で製造することができ、塩又はエステルも通常的手段により当業者が容易に製造可能である。

本発明に用いるクロスカルメロースナトリウムは、カルボキシメチルセルロースナトリウムの架橋重合体であり、例えばアクジゾル（旭化成株式会社製）等が市販されている。クロスカルメロースナトリウムは賦形剤、崩壊剤、又は崩壊補助剤として当業界で汎用されており、当業者に容易に入手可能である。

2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物における両者の配合比は特に限定されないが、例えば、上記物質とクロスカルメロースナトリウムとの比が10:1～1:20であることが好ましく、2:1～1:15であることが特に好ましい。

さらに本発明の医薬組成物には、上記の成分の他に、医薬の製造に通常用いられる製剤用添加物の1種又は2種以上を所望に応じて添加することが可能である。そのような製剤用添加物として、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等が挙げられる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、デンプン類、結晶セルロース、ショ糖、マンニトール、キシリトール、硬化油、軽質無水ケイ酸、リン酸水素カルシウム等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して10～95重量%が好ましく、より好ましくは30～90重量%であり、特に好ましくは60～90重量%であ

る。

結合剤としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ゼラチン、プルラン等が挙げられ、その配合量は、組成物全重量に対して1～10重量%が好ましく、より好ましくは2～8重量%であり、特に好ましくは3～6重量%である。

崩壊剤としては、例えば、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム等が挙げられ、その配合量は、組成物全重量に対して2～25重量%が好ましく、より好ましくは3～15重量%であり、特に好ましくは4～10重量%である。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられ、その配合量は、組成物全重量に対して0.01～5.0重量%が好ましく、より好ましくは0.1～2.0重量%であり、特に好ましくは0.5～1.0重量%である。

上記の製剤用添加物を用いる場合、2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の配合量は、医薬組成物全重量に対して0.1～30重量%が好ましく、より好ましくは0.1～20重量%であり、特に好ましくは0.1～10重量%である。上記の製剤用添加物を用いる場合、クロスカルメロースナトリウムの配合量は、医薬組成物全重量に対して0.1～30重量%が好ましく、より好ましくは0.1～20重量%であり、特に好ましくは0.1～15重量%である。

本医薬組成物は、所定量の2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを、例えばV型混合機等により混合することにより調製できる。必要に応じて、上記混合物の調製の際に賦形剤、崩壊剤、結合剤などの製剤用添加物を加えて混合物を製造してもよい。この混合物に必要なに応じて粉末化又は造粒などの適宜の製剤化操作を施した後、当業者に利用可能な適宜の手

段により錠剤又はカプセル剤などの医薬用組成物を製造することができる。

上記の医薬組成物の調製にあたり、上記の混合物をそのまま用いてもよいが、該混合物に必要な応じて適宜の製剤用添加物を加え、当業者に利用可能な通常的手段を用いて錠剤又はカプセル剤などを製造してもよい。例えば、錠剤は、上記混合物に賦形剤や結合剤などの製剤用添加物を加えて湿式顆粒圧縮法（湿式法）や直接粉末圧縮法（乾式法）等により調製できる。また、カプセル剤は、上記の混合物を粉末化又は顆粒化した後、ゼラチンカプセルやHPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）カプセル等に充填することにより調製できる。本発明の医薬組成物の形態は固形剤であれば特に限定はされず、錠剤、カプセル剤の他、散剤、顆粒剤、チュアブル剤、フィルムコーティング錠、糖衣錠等のいずれであってもよい。

上記の2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物は、乾式法または湿式法のいずれの方式で混合したものでもよい。例えば、湿式法の場合は該混合物に対して10～40重量%の水、エタノール及びイソプロパノール等の結合液を加えて均一に練合した練合物であることが好ましい。得られた練合物を真空乾燥した後、必要な応じて整粒し、ステアリン酸マグネシウムなどを混合して上記方法にて錠剤またはカプセル剤を調製することができる。

上記のようにして製造される本発明の医薬組成物は、高温下での保存安定性がよく、例えば錠剤の場合、60℃の条件下で2週間保存後の2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの残存率は、90%以上、カプセル剤の場合、60℃の条件下で1週間保存した後の2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの残存率は、85%以上である。

本発明の医薬組成物は、糖尿病疾患の治療剤として有用であり、一般的には2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムとして、

通常 1 ～ 6 0 0 m g / 日 を 1 回 ～ 数 回 に 分 け て 投 与 す る こ と が で き る。

実施例

以下の実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例によって限定されるものではない。

実施例 1

2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム 10.0 g、乳糖 1150.0 g、ヒドロキシプロピルセルロース 48.0 g、クロスカルメロースナトリウム（商品名：アクジゾル，旭化成（株）製）120.0 g を品川式混合攪拌機にて10分混合し、精製水を400.0 mL 入れ練合した。その後、練合物を60℃条件下で4時間真空乾燥し、スピードミルにて整粒し、ステアリン酸マグネシウム 12.0 g とを V 型混合機にて混合し、菊水回転式打錠機 19 TU にて1錠 134.0 mg として錠剤化した。

実施例 2

2, 2-ジクロロ-1,2-(p-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム 10.0 g、乳糖 1058.0 g、クロスカルメロースナトリウム（商品名：アクジゾル，旭化成）120.0 g を V 形混合機にて10分混合した後、ステアリン酸マグネシウム 12.0 g 入れ引き続き V 型混合機にて混合し、菊水回転式打錠機 19 TU にて1錠 120.0 mg として錠剤化した。

実施例 3 ～ 実施例 5

クロスカルメロースナトリウムの配合量をかえて、実施例 2 と同様に 1 錠 80.0 mg として錠剤化した。

比較例 1

クロスカルメロースナトリウムに代えて同じ崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いて実施例 1 と同様に 1錠 134.0mg として錠剤化した。

比較例 2

比較例 1 で得られた錠剤をガラス瓶に入れ、瓶内の空気を窒素置換した。

比較例 3

比較例 1 に更にトウモロコシデンプンを加えて同様に 1錠 134.0mg として錠剤化した。

比較試験及びその結果

実施例 1 ～実施例 5、比較例 1 ～比較例 3 で得られた錠剤をそれぞれガラス瓶に入れ密栓し 60℃の条件下で 2 週間保存した。2 週間保存後の 2, 2-ジクロロー 12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの含量を HPLC 法により測定した。その結果を表 1 に示す。

表 1

| | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 | 実施例 4 | 実施例 5 | 比較例 1 | 比較例 2 | 比較例 3 |
|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 2, 2-ジクロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム | 1.0 | 1.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| クロスカルメロースナトリウム | 12.0 | 12.0 | 4.0 | 8.0 | 12.0 | — | — | — |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | — | — | — | — | — | 12.0 | 12.0 | 12.0 |
| トウモロコシデンプン | — | — | — | — | — | — | — | 12.0 |
| 乳糖 | 115.0 | 105.8 | 70.2 | 66.2 | 62.2 | 115.0 | 115.0 | 103.0 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 4.8 | — | — | — | — | 4.8 | 4.8 | 4.8 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.2 | 1.2 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| 合計 (mg) | 134.0 | 120.0 | 80.0 | 80.0 | 80.0 | 134.0 | 134.0 | 134.0 |
| 60℃-2 週後の残存率 (%) | 93.7 | 93.9 | 96.3 | 97.2 | 97.8 | 84.9 | 88.3 | 87.8 |

クロスカルメロースナトリウムの代わりに、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを使用した比較例 1 は、2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの安定性が悪く、更に酸素を除去し窒素置換しての保存（比較例 2）や、水分を保持する能力を持つトウモロコシデンプンの配合（比較例 3）も満足のいく安定性は得られなかった。

それらに比べて、クロスカルメロースナトリウムを配合した実施例 1～実施例 5 は、60℃の条件下で2週間保存後も安定であった。

実施例 6

2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム 1.0 g、マンニトール 211.5 g、タルク 25.0 g、クロスカルメロースナトリウム 12.5 g を V 型混合機にて 10 分混合し混合末を得た。その混合末 250.0 mg を HPMC カプセル（サイズ 1 号）にカプセル充填機を用いて充填しカプセル剤とした。

比較例 4

実施例 6 からクロスカルメロースナトリウムを除いて実施例 6 と同様に 250.0 mg のカプセル剤とした。

比較例 5

比較例 4 で得られたカプセル剤をガラス瓶に入れ、瓶内の空気を窒素置換した。

比較例 6

クロスカルメロースナトリウムに代えて同じ崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いて実施例 6 と同様に 250.0 mg のカプセル剤とした。

比較例 7

クロスカルメロースナトリウムに代えて同じ崩壊剤であるカルボキシメチルスターチナトリウムを用いて実施例 6 と同様に 250.0mg のカプセル剤とした。

比較試験と結果

先の錠剤の比較試験と同様に、実施例 6、比較例 4～7 で得たカプセル剤をそれぞれ 60℃ の条件下で 1 週間保存した後の 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの残存量を測定した。その結果を表 2 に示す。

表 2

| | 実施例 6 | 比較例 4 | 比較例 5 | 比較例 6 | 比較例 7 |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| マンニトール | 211.5 | 224.0 | 224.0 | 211.5 | 211.5 |
| タルク | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| クロスカルメロースナトリウム | 12.5 | — | — | — | — |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | — | — | — | 12.5 | — |
| カルボキシメチルスターチナトリウム | — | — | — | — | 12.5 |
| 合計 (mg) | 250.0 | 250.0 | 250.0 | 250.0 | 250.0 |
| 60℃-1 週後の残存率 (%) | 88.5 | 70.1 | 73.5 | 67.7 | 57.6 |

錠剤の結果と同様、クロスカルメロースナトリウムを配合した実施例 6 のカプセル剤は他の比較例のカプセル剤と比べて 60℃ の条件下で 1 週間保存後でも安定であった。

産業上の利用可能性

本発明によれば、2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸を含有する安定性の優れた医薬組成物が提供される。

請 求 の 範 囲

1. 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)ードデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を含む医薬組成物。
2. 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)ードデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムの配合比が10:1～1:20である請求項1に記載の医薬組成物。
3. 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)ードデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化剤であって、クロスカルメロースナトリウムを含む安定化剤。
4. 2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)ードデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化方法であって、2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)ードデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を調製する工程を含む安定化方法。

要 約 書

2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を含む安定性に優れた医薬組成物。